FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE

N° 325

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jean CAVALIER
né le 5 Mars 1934 à ALBI (Tarn)
Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 5 Février 1962

SYNDROME BIOCHIMIQUE DE L'ATHEROSCLEROSE HUMAINE.

Président : Mr. André LEMAIRE, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jean CAVALIER
né le 5 Mars 1934 à ALBI (Tarn)
Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 5 Février 1962

SYNDROME BIOCHIMIQUE DE L'ATHEROSCLEROSE HUMAINE.

Président : Mr. André LEMAIRE, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-V·

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552023_0024

1-2-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER
2e ASSESSEUR . . . . . Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Cochin	ABOULKER (P.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENÈGRE (J.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.) LHERMITTE (F.) PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch.
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAGLIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.)
Médecine légale	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neurologie	LAPRESLE (J.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch. DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaire	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MES FILS

qui avec elle, ont donné tout son sens
à ma vie.

A MES PARENTS ET BEAUX-PARENTS, A MA SOEUR

A MA CHARMANTE AIEULE

A LUCE, JEAN-CLAUDE et MARC, MES AMIS.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur André LEMAIRE
Professeur de Clinique Médicale à la
Faculté de Médecine de Paris.

En hommage respectueux et témoignage
de ma profonde admiration.

A MONSIEUR LE DOCTEUR Maurice CLOAREC

Ancien Chef de Clinique de la Faculté
de Médecine de Paris.
Assistant des Hôpitaux.

Qui m'a proposé ce sujet de thèse et m'a aidé pas à pas dans son élaboration.

Avec mes remarciements et l'assurance de mon sincère et indéfectible attachement.

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE DOCTEUR Jean ANTONNELLI,

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR Bernard FEY,

Professeur honoraire à la Faculté de Médecine de Paris

Chirurgien honoraire des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

MONSIEUR LE DOCTEUR René KUSS,

Chirurgien des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR Jean MEILLERE,

Chirurgien des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR Jude TURIAF,

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

A LEURS ASSISTANTS

MONSIEUR LE DOCTEUR Jacques HERVE

MONSIEUR LE DOCTEUR Guy HOURTOULLE

MONSIEUR LE DOCTEUR Pierre MARLAND

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR Louis QUENU

Chirurgien des Hôpitaux

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris

qui ont assuré ma formation médicale pratique,

ma profonde reconnaissance.

AU MEDECIN CAPITAINE Edmond MARIN,

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Qui m'a témoigné tant d'amicale compréhension.

Merci.

A MES CAMARADES INTERNES ET EXTERNES DES HOPITAUX DE PARIS.

I N T R O D U C T I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Depuis le premier travail synthétique de A. LEMAIRE et Coll. en 1956, de multiples publications s'efforcent de préciser les différents éléments constitutifs du "Syndrome biochimique de l'Athérosclérose".

Comment justifier une nouvelle et incomplète étude de ce vaste sujet ?

Il semble que cette justification puisse être trouvée dans la précarité même de la définition de cette affection. Malgré sa fréquence extrême, les critères permettant de la caractériser demeurent encore imprécis :

Dans le DOMAINE CLINIQUE, le durcissement et la sinuosité des artères, les manifestations thrombosantes et sténosantes qui la révèlent constituent en fait un stade déjà avancé de la maladie. Encore l'étiologie certaine de l'affections en cause n'est-elle prouvée qu'en ce qui concerne la seule athérosclérose coronarienne, incriminable chez 83 % des coronariens.

C'est dans le DOMAINE ANATOMO-PATHOLOGIQUE, malgré une classification encore mal fixée, malgré l'imprécision des critères morphologiques et histologiques, qu'il faut chercher la DEFINITION DE L'ATHEROSCLEROSE : association d'un dépôt lipidique endartériel et d'une sclérose de l'intima artérielle.

Malgré une interprétation variable des lésions, on peut admettre que se succèdent ou s'intriquent :

- à un stade précoce, le groupement à la surface de l'intima d'histiocytes chargés de substance graisseuse et allongés sous la couche endothéliale ; ces histiocytes vont proliférer, puis se désintégrer en libérant les graisses dissoutes sous forme de cristaux lancéolés d'acides gras ou d'éléments parallélipidiques de cholestérine, constituant un dépôt ou "athérome".

- à un stade plus avancé une prolifération fibreuse conjonctive qui recouvre l'athérome d'une couche dense fibro-hyaline, et s'étend au-delà des plaques graisseuses, épaississant l'intima irrégulièrement et de manière diffuse.

Au total, un double processus de fibrose et de dégénérescence graisseuse, d'intensité variable selon les lésions, et diversement interprété.

Cette définition anatomo-pathologique, jointe au fait qu'il s'agit d'une maladie de système, puisqu'elle frappe le seul tissu artériel, pourrait faire évoquer la possibilité d'un diagnostic histologique après biopsie. Mais un tel procédé diagnostique se heurte à divers problèmes :

- distribution irrégulière des lésions, rendant difficile le choix d'une zone de prélèvement.

- respect par l'athérome des artères intra-viscérales.

En effet, si jusqu'à quarante ans l'athérosclérose n'intéresse pratiquement qu'un seul viscère, passé cet âge, les localisations ont tendance à se multiplier, atteignant simultanément gros troncs des membres, artères du cerveau, système coronaire, etc...

Quinze pour cent des coronariens auraient ainsi des lésions vasculaires cérébrales (25).

Par ailleurs,

- si les critères anatomo-pathologiques sont très précis en ce qui concerne l'athérosclérose coronarienne,

- si les aspects anatomo-pathologiques de l'athérome des artères cérébrales ont été précisés, notamment quant aux formes topographiques,

ces critères demeurent beaucoup plus aléatoires en ce qui concerne par exemple les artérites de surcharge des membres inférieurs ; ils se réduisent souvent aux seuls résultats des radiographies pratiquées après injection d'une substance de contraste. Ces critères sont donc purement <u>morphologiques</u>.

Enfin, divers points demeurent non élucidés, telle l'absence d'athérome de la petite circulation, dans les artères pulmonaires où la vitesse circulatoire est réduite.

De plus, la notion même de maladie de système pourrait être remise en question. Certains anatomo-pathologistes ont évoqué la possibilité de lésions athéromateuses du tissu veineux par exemple.

En tout état de cause, si elle permet dans une certaine mesure de définir l'affection, l'anatomo-pathologie ne saurait actuellement constituer qu'un élément de diagnostic rétrospectif ; car l'athérosclérose n'est pendant longtemps, indéfiniment même chez la plupart des sujets, qu'une lésion anatomique mineure, amorce du substrat d'une cardiopathie ou autre affection potentielle et latente.

C'est l'existence possible de cette affection cachée qui justifie la recherche de signes biologiques dont la liste vient s'enrichir chaque jour du produit de techniques nouvelles. Le but de cette étude n'est autre que de réunir les principales de ces techniques, et de tenter de juger de leur intérêt respectif, afin d'en dégager une attitude pratique pour le dépistage et le traitement de l'athérosclérose.

S Y N D R O M E B I O C H I M I Q U E D E

L ' A T H E R O S C L E R O S E

-:-:-:-:-:-:-

GENERALITES

La notion de Syndrôme Biochimique de l'Athérosclérose date de 1956.

Cherchant à définir l'Athérosclérose à partir de critères biochimiques à défaut de pouvoir le faire à partir de critères cliniques par trop capricieux ou de critères anatomiques par trop tardifs, A. LEMAIRE, J. COTTET et Coll. (20) groupaient pour la première fois les anomalies du métabolisme lipidique :

- Hypercholestérolémie, Hyperlipémie.
- Augmentation des chiffres de Kunkel phénol et de la réaction de Burstein.
- Hyper - β - globulinémie.
- Baisse du pouvoir cholestérolytique du sérum.

Depuis cette publication, de nombreux auteurs se sont attachés à compléter et à préciser méthodes d'investigation et limites du pathologique.

Par ailleurs, des études récentes semblent aboutir au démembrement de ce syndrôme en diverses catégories traduisant des anomalies fort différentes du métabolisme lipidique.

Enfin doit-on limiter à la seule étude des lipides les anomalies biologiques des athéroscléroses ?

Nous exposerons successivement :

. Les diverses METHODES employées pour réunir les éléments du syndrôme.

. avant de tenter d'en déduire, d'un point de vue de PRATIQUE MEDICALE

COURANTE qu'els sont les examens indispensables pour caractériser précocément l'affection.

. Nous essayerons ensuite de résumer les critères biochimiques permettant d'estimer nécessaire la mise en oeuvre d'une thérapeutique préventive.

EVOLUTION DES IDEES

. Jusqu'en 1951-1952, les rares travaux consacrés à l'athérosclérose se bornent à l'analyse des rapports existants entre athérosclérose et hypercholestérolémie.

. Vers 1952-1953 paraissent les premières recherches publiées sur l'évaluation des lipo-protéines par électrophorèse sur papier (Raynaud - d'Eshougues - Pasquet) ou par centrifugation (Gofman). Les travaux de Gofman laissent entrevoir la possibilité d'une spécificité de certaines Lipoprotéines dans l'Athérome, et proposer un Index athérogène qui permettrait de prévoir l'installation de la maladie athéromateuse.

. 1956 voit s'effondrer tous ces espoirs. Une vaste étude américaine, menée par quatre groupes de chercheurs et portant sur 1.500 sujets, poursuivie durant trois ans, conclut que l'évaluation par centrifugation, des lipoprotéines Sf 12-20 et Sf 20-100 ou la mesure de l'Index athérogène n'ont pas d'avantage sur le simple dosage de la Cholestérolémie pour caractériser le développement de l'athérosclérose coronaire.

. Malgré cet échec apparent, les recherches françaises s'orientent alors, par des voies d'analyse différentes, vers une juxtaposition d'examens multiples, portant sur les différents constituants lipidiques du sérum, et visant à caractériser un Syndrôme biochimique de l'Athérosclérose, fait de l'association d'un certain nombre d'anomalies diversement groupées.

- Anomalies quantitatives, déduites du dosage chimique des différents constituants lipidiques du sérum ;

- Anomalies qualitatives, déduites de l'étude des différentes fractions lipo-protéiniques, de leur constitution et de leurs rapports quantitatifs ;

- Anomalies de structure de ces Lipoprotéines, déduites des méthodes testant la stabilité des Lésions lipo-protéiniques.

Enfin, reprenant les travaux de Beaumont et Lenegre, visent à préciser, par des épreuves telle l'hypervitaminémie A provoquée, le stade perturbé du métabolisme lipidique.

Parmi les METHODES D'INVESTIGATION dont on dispose actuellement pour explorer les anomalies lipidiques du sérum, nous distinguerons Quatre Groupes

I - DES METHODES QUANTITATIVES dosent dans le sérum les divers constituants lipidiques :

- Cholestérol
- Lipides totaux
- Phospholipides
- Acides gras, saturés ou non.

II - DES METHODES QUALITATIVES utilisent des procédés :

. CIMIQUES : Dosage des B - Lipoprotéines par la méthode de Burstein ou par le test de Kunkel au Phénol.

. ou PHYSIQUES : Evaluation des Différentes Lipoprotéines par :

- Ultracentrifugation
- Relargage
- Electrophorèse de Zone de papier.

III - Diverses Méthodes s'efforcent d'apprécier la STABILITE DES LIAISONS LIPOPROTEINIQUES

- Extraction ménagée par divers solvants : test du papier au Trichloréthylène
- Etude du pouvoir cholestérolytique du sérum
- Chromatographie sur papier.

IV - Enfin, des études portent sur :

- l'action de l'héparine sur les sérums athéromateux
- les données de l'épreuve d'Hypervitaminémie A provoquée
- l'étude du pouvoir clarifiant du sérum.

- A -

Nous exposerons tout d'abord les METHODES CHIMIQUES permettant l'ETUDE QUANTITATIVE des différents constituants lipidiques du sérum (10 - 15 - 32).

- Cholestérol
- Lipides totaux
- Phospho-lipides
- Acides gras saturés ou non.

Une telle étude se heurte à trois problèmes essentiels :

1 - La nécessité en pratique médicale courante, d'adopter tel ou tel de ces dosages et partant de rechercher pour chacun d'entre eux avec quelle fidélité il reflète le syndrôme clinique.

2 - La nécessité, pour chacun d'entre eux d'établir des valeurs comparatives "normales" et des cotes d'alerte justifiant une intervention thérapeutique.

3 - L'inconstance de leurs résultats qui impose l'adjonction de méthodes d'exploration qualitatives, à la fois plus fines et plus complexes, reflètant souvent mieux des perturbations que les seuls dosages chimiques s'avèrent insuffisants à mettre en lumière.

I - LE DOSAGE DU CHOLESTEROL SANGUIN demeure l'investigation chimique le plus courante.

a - Les METHODES DE DOSAGE, multiples, parfois légèrement discordantes, se résument en règle à une extraction chimique plus ou moins poussée, suivie d'un DOSAGE

- soit pondéral - rarement utilisé aujourd'hui.
- soit colorimétrique - à la base de la majorité des méthodes de dosage usuelles.

Présent dans le sang sous des aspects physico-chimiques divers, généralement lié aux protéines et en partie estérifié, le Cholestérol donne, en solution chloroformique, des réactions colorées qui permettent de le caractériser.

La REACTION de LIEBERMAN-BURCHARD à l'Anhydride acétique en présence d'Acide sulfurique, représente, depuis Grigaut, le terme de la plupart des méthodes de dosage. Elle est suivie d'une évaluation quantitative au photomètre.

Cependant, cette réaction n'est pas absolument spécifique :

La réaction de Lieberman donne en effet une coloration analogue avec tous les stérols comportant dans leur formule chimique un radical oxhydrile sur le troisième carbone, et une double liaison en 5-6.

En pratique toutefois, la réaction de Lieberman demeure utilisable puisque le Cholestérol représente - et de loin - le stéroïde le plus abondant du plasma. Mais rien ne permet d'éliminer l'hypothèse de stéroïdes autres, nés d'états pathologiques insoupçonnés, et susceptibles d'expliquer certaines hypercholestérolémies, découvertes fortuites lors d'examens systématiques.

b - Les RESULTATS OBTENUS doivent être interprétés en tenant compte :

- d'une part des Méthodes de dosage
- d'autre part, de certaines variations physiologiques de la Cholestérolémie.

I - Toutes les Méthodes, si précises et si soigneusement exécutées soient-elles, comportent un coefficient d'erreur dû aux manipulations successives qu'elles exigent, et à l'interprétation personnelle (surtout en ce qui concerne la lecture des résultats colorimétriques). Ce coefficient d'erreur est de l'ordre de 10 %.

D'autre part, du fait de l'extraction plus ou moins poussée notamment, les chiffres obtenus ne sont pas toujours superposables : le taux de Cholestérol de 2 g. par litre obtenu par une réaction du type Grigaut, correspond à un chiffre de 2,40 g. obtenu avec la technique de dosage de Delsal et Bloor.

Nous avons emprunté à COTTET et Coll. le tableau comparatif suivant (MORRIS 1959).

Zlakkis	Trinder	Sackett	Anderson et Keys	Sperry
340,8 mg / 100cm^3	233,4	242,1	224,7	227,5

Par ailleurs, J. COTTET, M. CLOAREC et A. LEMAIRE ont présenté une étude récapitulative des variations physiologiques de la Cholestérolémie en fonction de divers facteurs : (8)

- Age : L'étude par décennies montre que le taux de cholestérol qui ne dépasse pas 2 g. chez le sujet jeune, s'élève progressivement à partir de 40 ans ; il atteint des chiffres de 2,50 à 3 g. vers la soixantaine, puis s'abaisse à nouveau pour rejoindre, vers la dixième décennie les taux observés au cours de la troisième décennie.

- Sexe : La cholestérolémie serait plus élevée chez la femme, mais la signification statistique de cette évaluation est discutée. L'influence du cycle menstruel est diversement appréciée. On sait par contre la fréquence de l'élévation du taux de la cholestérolémie vers la fin de la grossesse normale.

- Plus accessoires sont l'influence du poids, du morphotype, des facteurs d'environnement plus que de la race.

Au total, donc, à l'intérieur d'un groupe de sujets normaux, la cholestérolémie présente d'assez grandes variations (les témoins dits normaux ont été choisis parmi des sujets en état de parfaite santé apparente, indemnes de toute lésion clinique ou électrocardiographique, même bénigne). Par contre, sa constance chez un même sujet est assez remarquable - (travaux de WEINHOUSE, de SPERRY, de TURNER et STEINER) -

c - DANS L'ATHEROSCLEROSE.

I - Il apparaît chez un même individu, des variations fréquentes que peuvent mettre en évidence des dosages régulièrement répétés.

2 - Il existe du point de vue statistique, une élévation significative du taux de cholestérol sérique :

- Elévation variable dans son intensité, sans parallélisme avec la surcharge vasculaire
- Elévation inconstante puisque un quart des athéroscléreux quasi-certains (infarctus) présente une cholestérolémie normale, et qu'il existe des malades cliniquement apparemment normaux durant des années, et dont la cholestérolémie est pourtant anormalement élevée.

Il y a donc chevauchement entre les cholestérolémies les plus élevées des sujets normaux et les cholestérolémies les moins élevées des sujets athéromateux. Ceci n'est sans doute que l'expression de troubles variables du métabolisme lipidique que les études récentes s'efforcent de distinguer.

Il n'en demeure pas moins que l'Hypercholestérolémie demeure - avec toutes les réserves que nous avons formulées le principal symptôme biochimique de l'Athérosclérose.

Le tableau suivant emprunté à A. LEMAIRE et Coll. (24) reflète bien, outre l'élévation moyenne du taux de cholestérol, l'absence de parallélisme entre ce taux et l'importance des manifestations cliniques. C'est assez insister sur la nécessité d'associer à ce dosage l'étude quantitative et qualitative des autres éléments lipidiques du sérum.

Témoins (18)	Cholestérolémie 2,17 g.	Lipides 7,17 g.
Artéritiques	" 2,50 g.	
Athéromateux divers	" 2,48 g.	
Hypercholestérolémie sans manifestations cliniques	" 3,82 g.	" 11,90 g.
Coronariens	" 2,70 g.	" 8,50 g.

II - LE DOSAGE DES LIPIDES TOTAUX est lui aussi, un test de pratique courante. Nous n'insisterons pas sur les méthodes de dosage ; la plus utilisée en France est la méthode de Delsal : extraction sérique en précipitant les protéines par le mélange méthylal-méthanol ; la solution lipidique ainsi obtenue est débarrassée de ses sels par lavage au méthylal, fournissant un extrait lipidique qui est pesé après évaporation.

Les RESULTATS, comme ceux de la cholestérolémie, doivent être interprétés en fonction des variations physiologiques. Bien que les études soient ici moins nombreuses que pour le cholestérol, il semble que l'on puisse admettre une évolution curviligne avec l'âge du même type que celle de la cholestérolémie, mais avec des variations moins marquées.

J. COTTET, A. LEMAIRE, M. CLOAREC et S. LEDERMAN donnent des chiffres moyens de :

- 3,66 g. dans le sang du cordon à 5,25 g. dans la première décennie.
- 7,15 g. dans la sixième décennie.
- 5,77 g. dans la dixième.

Ces auteurs ne notent pas de différence significative selon le sexe.

CHEZ LES ATHEROSCLEREUX, la lipidémie est en moyenne significativement plus élevée. Mais l'inconstance de cette élévation est plus accusée encore que pour la Cholestérolémie. Les coronariens, pour une lipidémie moyenne de 8,50 g. (Cf. tableau II) ont dans 60 % des cas des taux comparables à ceux des sujets normaux.

Seuls les Hypercholestérolémiques accusent une différence très nette (11,90 g. par litre).

Au dosage des lipides totaux, peut être adjointe une EPREUVE DYNAMIQUE d'HYPERLIPEMIE PROVOQUEE alimentaire. Proposée par FROELICH en 1951, elle montre, chez la plupart des malades atteints d'Athérosclérose, une flèche d'hyperlipidémie accentuée, traduisant une diminution de la tolérance aux lipides. De plus, chez ces malades, le repas gras augmente la coagulation sanguine.

L'aspect lactescent du sérum représente à lui seul, et en dehors de tout dosage chimique, un témoignage certain d'hyperlipidémie. Né de la diffraction de la lumière par l'émulsion lipidique, cet aspect est spécifique des graisses

neutres (triglycérides). Les particules, de taille variable, entre 0,1 et 1 micron de diamètre, animées de mouvements browniens et biréfringentes sous le microscope à contraste de phase sont appelées chylomicrons.

La recherche et la numération de ces chylomicrons à l'ultra-microscope, mises au point par ZINN et ses Collaborateurs, revèlent une proportion de chylomicrons de grosse taille plus élevée chez les athéromateux que chez les sujets témoins, tant à jeun qu'après repas d'épreuve. Quant au dosage chimique des triglycérides de réalisation délicate (nous en donnerons la technique à la fin de cet exposé) il demeure encore de pratique exceptionnelle.

III - LE DOSAGE DES PHOSPHOLIPIDES revêt une importance particulière du fait de la réactivité très marquée de cette forme de lipides.

- Formés en majeure partie de lécithines, plus accessoirement de céphalines ou de sphingolipides, ils se retrouvent à des taux sériques élevés dans la période post-prandiale car ils constituent une forme de transport du foie vers les tissus.

  Leur dosage se ranène en fait à une évaluation du taux de phosphore lipoïdique lequel oscille à l'état normal autour de 5,5 mmg. pour 100 cm^3 de sérum.

- Outre leur rôle de transporteur d'acides gras, ils jouent un rôle majeur dans la formation de l'enveloppe des chylomicrons en provenance de la lymphe. Enfin, ils sont un élément constitutif essentiel des lipoprotéines, représentant :

  - 39,3 % des β lipoprotéines (ONCLEY, GUARD et MELIN).
  - 22,7 % des α lipoprotéines pour MACHEBOEUF (29) (21 % pour STRONG, COHN et BLANCHAR).

- Le rapport phospholipides/cholestérol, proposé par GRIGAUT et YOVANOVITCH, est pour beaucoup d'auteurs riche en enseignements :

  Normalement égal à 1, ce rapport s'élève dans l'athérosclérose (GERTHER et KUNKEL). Ajoutons que l'action anti-athéromateuse des oestrogènes a pu être rapportée au fait qu'ils augmentent davantage les phospholipides que le cholestérol, donc abaissent le rapport C/P.

- Les phospholipides ont enfin d'après AHRENS et KUNKEL un pouvoir de clarification du sérum et de stabilisation vis à vis des constituants lipidiques sériques. J. LOEPER a montré que l'absorption de lécithines provoquait chez l'homme une augmentation du pouvoir cholestérolytique du sérum dans 70 % des cas.

IV - L'EVALUATION DU TAUX D'ACIDES GRAS SATURES ET NON SATURES présente un intérêt pour certains auteurs.

Le rôle fondamental de la qualité des graisses alimentaires dans la genèse de l'athérome est aujourd'hui communément admis.

Par ailleurs, on sait que le cholestérol constitue l'élement de transport des acides gras nécessaires à la synthèse des phospholipides *. S'ils manquent la cholestérolémie s'élève tandis que le taux de phospholipides diminue.

A l'étranger CISWICKA - MICHAJLIK et SZNAJDERMAN ont invoqué des taux sériques d'acides gras non saturés de 80 % plus élevés chez les sujets normaux que chez les athéromateux. Cette anomalie serait redressée par injection d'héparine.

- B -

Les différentes méthodes d'étude qui suivent s'adressent à la fraction lipidique liée aux protéines sériques.

Elles visent à déterminer les différentes fractions de ces lipides et à en explorer l'équilibre.

Les premières méthodes ont distingué deux grands types de Lipoprotéines :

- α , pseudo globulines d'un poids moléculaire de 300.000, moins riches en lipides et en cholestérol que les β plus riches en phospholipides et en protéines.
- β , d'un poids moléculaire d' 1.300.000, pauvres en phospholipides, très riches en lipides et en cholestérol.

---

* Ces acides sont normalement et pour la plupart du type non saturé.

Dans l'athérome, il existe une augmentation des β Lipoprotéines, avec élévation parallèle du cholestérol lié, nous l'avons vu, à ces mêmes β Lipoprotéines. Il en résulte une élévation du rapport β/α , stigmate biochimique le plus constant de l'athérosclérose pour beaucoup d'auteurs.

I - LES METHODES DE FLOCULATION comportent la réaction phénolique de KUNKEL et le test de BURSTEIN.

1 - La réaction phénolique de KUNKEL a été proposée par cet auteur pour l'évaluation des lipides totaux. Les études de M.F. JAYLE et J. BADIN réduisent cette évaluation à celle des β Lipoprotéines, en accord avec les travaux de J.P. SOULIER et D. ALAGILLE. En 1954, une étude statistique portant sur 50 sérums, menée par M.F. JAYLE, G. LAGRUE et G. BOUSSIER, conclue à une liaison statistiquement significative entre test de KUNKEL et β Lipoprotéines, mais insuffisante pour permettre le calcul d'un coefficient de corrélation (18-19).

Rappelons que la réaction consiste à doser la turbidité résiduelle du sérum 30 minutes après adjonction de solution de KUNKEL (Phénol 1 g., ClNa 12 g. Eau distillée qs pour 100 cm^3). La mesure du trouble est exprimée en densité optique, multipliée par 100, soit en degrés Vernes.

Chez le sujet normal, J. COTTET, M. CLOAREC, A. LEMAIRE et S. LEDERMAN notent :

- chez l'homme, une évolution curviligne avec l'âge, du type de celle citée pour le Cholestérol, avec des moyennes de 17,5 DV à la naissance, 37,6 DV dans la sixième décennie, 22,9 dans la dixième.
- ce caractère est moins net chez la femme où la maxima est un peu plus élevée (51,7 DV dans la neuvième décennie).

Chez l'Athéroscléreux, A. LEMAIRE citait en 1956 des chiffres élevés à :

- 62,8 DV de moyenne pour 35 malades atteints d'infarctus
- 61,6 DV " pour 16 malades atteints d'andine de poitrine
- 60 DV " pour 24 athéroscléreux divers.

Il semble donc qu'il existe une augmentation significative. Cependant, des publications plus récentes de ces mêmes auteurs insistent sur l'Inconstance

des résultats de ce test, notamment chez les athéromateux à cholestérolémie basse.

Par ailleurs, la spécificité de la réaction est discutable. S'il est admis qu'il présente un intérêt dans l'évaluation des lipoprotéines β , aucune preuve directe ne lui confère une telle valeur (il persiste notamment après extraction par le réactif de KUNKEL des traces de lipoprotéines β retrouvées par électrophorèse).

2 - Plus précise est la REACTION de BURSTEIN, qui dose elle de façon très élective les β Lipoprotéines.

BURSTEIN et SEMAILLE ont montré en 1958 qu'en présence de certains cations bivalents, l'héparine et les héparinoïdes de synthèse précipitent électivement les β Lipoprotéines sériques que l'on peut alors doser par opacimétrie (5).

"Lorsqu'on ajoute à un volume de sérum humain non lipémique 0,02 volumes d'une solution à 10% environ de sulfate de Dextrane et 0,10 volumes de Chlorure de Calcium en solution molaire, il apparait immédiatement un précipité renfermant l'ensemble des β Lipoprotéines. L'étude électrophorétique du sérum centrifugé et débarrassé du précipité obtenu montre en effet la disparition complète de la tache correspondant aux β Lipoprotéines.

Contrairement au sulfate de Dextrane et aux héparinoïdes, l'héparine ne précipite les β Lipoprotéines en présence de Cl2 Ca que si l'on réduit au préalable la force ionique du sérum -par dialyse contre l'eau distillée - Cette réduction devient inutile si l'on substitue au Chlorure de Calcium du Chlorure de Nickel, Cobalt ou Manganèse. L'héparine précipite alors la totalité des β Lipoprotéines sans dialyse préalable.

Le test proprement dit consiste en une détermination au spectophomètre de la densité optique du mélange - 2 cm^3 de solution 0,025 M de Cl2 Ca dans de l'eau distillée.

- 0,2 cm^3 de sérum avant et 4 minutes après addition de 0,04 cm^3 d'une solution d'héparine à 1 %. L'évaluation en unités de densité optique est convertie par multiplication par 0,18, en grammes de lipides dans la fraction des β Lipoprotéines.

- A l'état normal, les chiffres moyens sont de - 3,10 g. de lipides par litre chez la femme.

  - 3,85 g. chez l'homme.

Ce taux augmente avec l'âge, surtout chez la femme :

- entre 30 et 40 ans, on trouve un taux moyen de 4,20 g. chez l'homme
  3,40 g. chez la femme.
- entre 40 et 50 ans, ces chiffres montent à : 4,65 g. chez l'homme
  4,25 g. chez la femme.
- enfin, entre 50 et 60 ans, on trouve en moyenne
  5 g. chez l'homme
  4,75 g. chez la femme.

La différence entre les sexes diminue ainsi avec l'âge.

Chez les Athéromateux, les résultats présentés dans les études récentes de A. LEMAIRE, J. COTTET et Coll. varient avec le taux de Cholestérolémie :

- chez les athéromateux à cholestérolémie élevée, il existe une élévation importante de la valeur moyenne du test de BURSTEIN :
  7,30 g. chez les patients atteints d'angine de poitrine contre
  4,08 g. pour les témoins.
- chez les athéromateux à cholestérolémie basse, le test apparait infidèle ; la valeur moyenne retrouvée est de 3,87 g. par litre.

Des résultats identiques se dégagent chez des malades atteints d'Infarctus du Myocarde.

II - L'ULTRACENTRIFUGATION (SVEDBERG 1926).

L'étude du comportement des Lipoprotéines à l'ultracentrifugation doit surtout aux travaux de GOFMAN (12 - 13 - 14).

Rappelons que le déplacement des différentes fractions est apprécié en <u>vitesse de flottation</u>, exprimées en une unité arbitraire : Sf.

Cette unité Sf est égale à une vitesse de flottation de 10^{-13} cm/sec/dyne/gm à 26° dans un milieu de densité 1.063 g/cm3 (GOFMAN) réalisé par addition de chlorure de sodium.

On peut ainsi grouper, dans des limites forcément arbitraires, les Lipoprotéines en catégories fonction de leurs vitesses de flottation :

- α 1
- α 2 Sf 1 à 3
- β 1 Sf 3 à 8
- β 2 Sf 10 à 20, toujours d'après GOFMAN et pour une densité de 1.63 g./cm^3.

Les résultats. Très précis et nuancé, cet examen fournit :

* - A l'état normal et à jeun, des molécules de flottation faible, Sf 2 à 8 représentant les Lipoprotéines de base du sérum.

- La période post-prandiale est marquée par l'apparition de grosses molécules de Sf élevé, rapidement converties en molécules Sf 2 à 8.

- Le taux des molécules Sf 10 à 20 ne dépasse pas 50 mm gr. %

** - Dans l'athérosclérose, les molécules Sf 10 à 20 (β 2 Lipoprotéines) sont rencontrées avec une très grande fréquence jusqu'à neuf fois sur dix dans l'infarctus du Myocarde et dans le diabète compliqué de lésions vasculaires.

- Leur taux moyen s'élève et atteint jusqu'à 100 mm gr. %.

III - LE RELARGAGE.

Les méthodes de précipitation fractionnée des protéines sériques par différents éléments (sels de métaux légers en solution concentrée, métaux lourds, solvants organiques) ont vu éclore les travaux de COHN (1940).

Utilisant le fractionnement par l'éthanol à concentrations croissantes à des pH bien définis et à basse température, faisant varier concentrations et pH, la méthode, sensibilisée par introduction de zinc dans le milieu de précipitation, a été simplifiée et appliquée à la clinique pour étude du sérum isolé principalement par BARR, RUSS et EDER.

Les méthodes de relargage ont founi aux auteurs américains des résultats concordants avec ceux obtenus par ultracentrifugation. Toutefois, il faut noter l'impossibilité de superposé de façon rigoureuse les différentes fractions de COHN et les fractions obtenues par électrophorèse.

IV - L'ELECTROPHORESE.

Les difficultés d'application des méthodes que nous venons de citer à la clinique médicale quotidienne ont amené les chercheurs à substituer à l'électrophorèse en cuve de TISELIUS L'ELECTROPHORESE DE ZONE sur papier qui fournit des résultats identiques.

Découverte en 1948 par WIELAND et FISHER, cette méthode est appliquée à l'étude des Lipoprotéines depuis 1952. Divers colorants, employés en histologie, ont été successivement utilisés pour la révélation des différentes fractions Soudan III et IV - Red Oil O - Noir Soudan enfin. L'étude quantitative précise nécessite une assez grande quantité de sérum. Longue et délicate, elle demeure du domaine du Laboratoire. Aussi l'étude clinique se réduit-elle en pratique à une déduction qualitative et à une estimation des fractions par colorimétrie.

Résultats : Nous verrons successivement :

- les différentes fractions électrophorétiques
- leur teneur en cholestérol et en Lipides
- les deux orientations des recherches dans ce domaine :
  (démembrement des β Lipoprotéines
  (étude du rapport β / α

1°) Fractions électrophorétiques

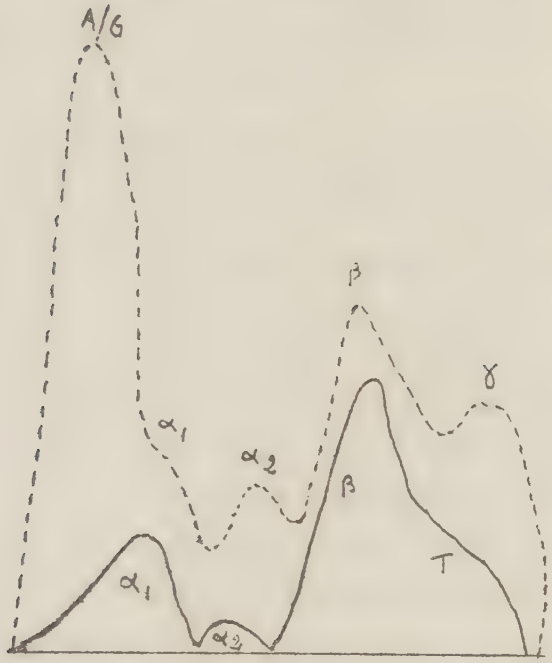
Au terme des colorations le lipidogramme normal comporte deux zones colorées :

- l'une correspondant à l'espace globuline α I, - albumine, répond aux Lipoprotéines α, zone la plus rapide.

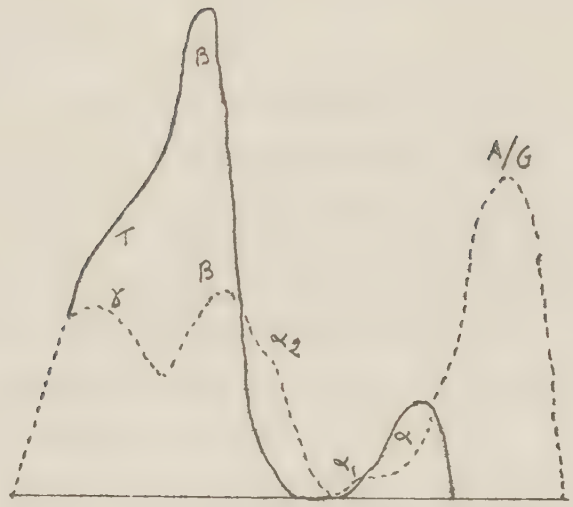
- l'autre, bande étroite de 7 à 10 mm, fortement colorée, répond directement aux globulines β (en fait 1 ou 2 mm en arrière).

  Cette bande se prolonge vers la cathode, et jusqu'à la ligne de départ du sérum, par une trainée moins nettement colorée correspondant aux Globulines γ.

- entre les deux grandes ondes lipoprotéiniques, on voit, de façon pratiquement constante sur le tracé, une petite onde dont la flèche excède rarement 2 à 3 mm, située en regard des α 2 globulines (en fait légèrement plus rapide : α 2 Lipoprotéines).



Lipidogramme normal ←



→ Lipidogramme d'Athéromateux.

2°) Constitution de ces fractions

* Les α Lipoprotéines, pseudo-globulines d'un poids moléculaire de 300.000 hydrosolubles en l'absence d'électrolytes, constituent environ 5 % des protides totaux et 25 à 30 % des lipides.

Leur teneur en cholestérol, de 40 à 50 mg % chez les sujet jeune, s'abaisse avec l'âge jusqu'à des taux de 20 à 25 mg % dans la sixième décennie, tandis que le cholestérol des β Lipoprotéines s'élève.

** Les β Lipoprotéines, euglobulines d'un poids moléculaire d'1.300.000, de point isoélectrique voisin de 5,6, représentent environ 5 à 6 % des protides totaux et les 2/3 des lipides présents dans le sérum du sujet normal à jeun.

Leur teneur en cholestérol, de 57 mmg. % chez le nouveau-né, s'élève vers la sixième décennie à des taux avoisinants 75 mmgr. %.

*** Le trailing (trainée ou fraction 0 ou β Lente de RAYNAUD et Coll.) et le pic α 2 sont de signification discutée. Il est admis depuis 1956 (étude de A. LEMAIRE, J. COTTET et S. LEDERMANN) (21) que le trailing résulte d'une absorption des Lipoprotéines β sur le papier depuis l'origine jusqu'à l'onde β . Toutefois cette absorption peut être sélective des larges molécules lipidoprotéiques (Sf 20 de l'ultracentrifugation). Mais les très importantes trainées sont en rapport avec une lactescence du sérum, c'est-à-dire avec des taux élevés de graisses neutres.

Quant à l'onde α 2, invisible à l'oeil nu, mais constante sur les courbes photométriques, sa signification demeure discutée.

3°) Au total Ultracentrifugation, Relargage, Electrophorèse permettent une évaluation des différentes fractions du lipidogramme.

Deux sortes d'études se sont attachées à ce dernier procédé pour caractériser les anomalies rencontrées dans divers états pathologiques :

- tentative de démembrement des β Lipoprotéines
- étude des rapports quantitatifs existants entre les différentes fractions de l'électrophorégramme.

a) R. RAYNAUD et Coll. (1952) semblent avoir été les premiers à distinguer dans le groupe des Lipoprotéines β différentes fractions : lente, normale et rapide. (33 - 34). De nombreux auteurs étrangers : BESTERMANNS 1957, HERSKEY 1958, SMITH 1959, en France les travaux de J. LENEGRE, J.-L. et V. BEAUMONT 1959, ont insisté sur l'existence et l'importance diagnostique de la pré - β - Lipoprotéines (β Lp. rapide)

b) Une deuxième catégorie d'études s'attache à préciser le rapport β / α. A l'état normal, par rapport à la totalité des Lipoprotéines, la trainée T oscille entre 12 et 20 %, la fraction α principale entre 50 et 66 %, la fraction β entre 20 et 35 % (il est à noter que la fraction α 2 représente à peine 2 à 3 % des lipides totaux).

Ceci nout fournit un rapport β + T/α variant entre 1,8 et 3,6. Dans l'Athérosclérose, le lipidogramme montre une élévation nette des β Lipoprotéines s'accompagnant d'une chute des α plus discrète, parfois absente.

Le rapport β + T/ α peut ainsi doubler ou tripler. J. LOEPER énonçait en 1956, dans le cadre de la seule athérosclérose coronarienne, une augmentation dans 70 à 80 % des cas. Ce test lui apparait ainsi comme l'élement le plus constant du syndrome biochimique de l'athérosclérose. Cette augmentation des β Lipoprotéines recoupe les résultats de GOFMAN obtenus par ultracentrifugation : augmentation des grosses molécules Sf 10 - 20.

Parallélement, le cholestérol lié aux Lipoprotéines β augmente tandis que celui lié aux Lipoprotéines α diminue. Il n'y a pas de variation significative du rapport cholestérol/phospholipides dans chacune des fractions (21).

		T	β	α	T + β/α
COTTET et MATHIVAT	Athérosclérose	20,9	68,2	10,9	8,1
J. et J. LOEPER	Athérosclérose cérébrale et coronarienne		+ 87-4	13	6,6
	Artérites des M. I.		+ 89-3	11	8
	Diabète		91+4 −	8	11,3
COTTET et MATHIVAT	Sujets normaux	12,6	66,9	20,5	3,6
J. et J. LOEPER		B + T = 78		22	3,5

Au terme de ces différents examens, se trouve établie une véritable fiche biologique de l'athéroscléreux qu'il est possible de confronter avec les chiffres moyens obtenus chez un sujet normal de mêmes âge, sexe et poids.

Les publications multiples parues sur ce sujet semblent dans l'ensemble s'accorder : "les Athéromateux, quelle que soit l'affection en cause (angor, infarctus, hémiplégie, artérite des membres inférieurs) présentent des perturbations lipidiques de groupe qui les distinguent nettement de celles des groupes témoins de même sexe et de même âge" (A. LEMAIRE).

Statistiquement, si l'on envisage séparément la Cholestérolémie, la lipidémie, la réaction de KUNKEL-Phénol, le test de BURSTEIN, le rapport T + β/α la moyenne arithmétique de chacune de ces données est plus élevée dans les groupes d'athéromateux que dans les groupes témoins normaux.

- C -

Une troisième catégorie d'études s'adresse à l'estimation de la

STABILITE DES LIAISONS LIPOPROTEINIQUES

Le Cholestérol n'est en effet soluble dans le sérum sanguin que grâce à ses liaisons avec les protéines, réalisant de véritables hétéro-protéines solubles.

MACHEBOEUF et ses élèves ont consacré d'importants travaux à ces "cénapses" ou Lipoprotéines des auteurs modernes (29). Ces liaisons peuvent être plus ou moins stables, la force des liaisons unissant lipides et protéines réalisant une union plus ou moins solide. On a voulu voir, dans l'instabilité du Cholestérol sérique résultant de la diminution de ces forces, la cause du dépôt de Cholestérol dans les vaisseaux. Dès lors, l'évaluation quantitative de cette instabilité prend une valeur considérable.

Les recherches se sont orientées dans deux sens différents :

- Etude de la facilité de Dissolution du Cholestérol en paillettes vis-à-vis d'un sérum donné (pouvoir cholestérolytique du sérum de J. LOEPER et A. LEMAIRE) (26).
- Evaluation du coefficient d'extractilité du Cholestérol vis-à-vis de différents solvants, dans des conditions telles que les auteurs espèrent rompre les liaisons lipoprotéiniques :
  - présence de lécithinase ou de détergent
  - extraction directe du sérum après centrifugation rapide
  - apparition de la turbidité sur du sérum conservé à 37°.
- Chromatographie sur papier (MIKOL) (31).

I - L'ETUDE DU POUVOIR CHOLESTEROLYTIQUE DU SERUM, de J. LOEPER et A. LEMAIRE (26)

Cette méthode avait été proposée par ses auteurs dès 1928 comme test d'exploration clinique. Les travaux sont repris en 1935 par L. TIXIER et M. ECK qui insistent sur la non concordance avec le taux de Cholestérol sanguin.

Le Pouvoir Cholestérolytique du sérum exprime la fait que certains sérums sont capables de dissoudre une partie du cholestérol libre qu'on leur ajoute (test positif) alors que d'autres, dans les mêmes conditions, voient le taux de leur Cholestérol propre diminuer (test négatif).

* A l'état normal, ce Pouvoir cholestérolytique, positif chez le sujet jeune, tend à se négativer chez les sujets âgés .

* Fait essentiel, chez les Athéroscléreux, il est nul ou négatif dans 70 à 80 % des cas quelle que soit la forme d'athérosclérose, alors qu'il est au contraire positif chez 70 % des témoins. Ces perturbations tendent à se régulariser sous l'effet du régime ou du traitement.

II - Parmi les diverses méthodes d'évaluation du COEFFICIENT d'EXTRACTILITE DU CHOLESTEROL SERIQUE, nous ne ferons que citer :

- les travaux de MAGGIS (1959) qui juge de la fragilité lipoprotéinique en pratiquant l'extraction du Cholestérol et des lipides du sérum hépariné, in vitro, en présence d'éther (30).
- Ceux de HOUSSET et MIKOL, utilisant un détergent anionique (15).
- La méthode de dosage du "Cholestérol facilement extractible" par le chloroforme, du sérum absorbé sur papier filtre (J-L. BEAUMONT - G. ANGUERRA B. SWINGHEDAUW et J. LENEGRE) utilisée dans l'Athérosclérose coronarienne.

Nous exposerons plus longuement le TEST DU PAPIER AU TRICHLORETHYLENE, aujourd'hui de pratique courante (24).

Ce test consiste à doser le Cholestérol de 2 ml. de sérum déposés sur du papier extrait par le trichloréthylène en une demi-heure, et à évaluer son taux en pourcentage, par rapport au cholestérol sérique dosé par la méthode de DELSAL.

Proposé en 1959 par A. LEMAIRE et Coll., il réalise une étude assez élective de la liaison lipoprotéique. Ceci explique la relative indépendance des résultats obtenus vis-à-vis des taux de Cholestérol et de lipides sanguins.

Nous résumerons dans le tableau ci-dessous les résultats obtenus par A. LEMAIRE et Coll. pour différentes formes d'Athérosclérose. Ce tableau souligne, outre l'élévation des chiffres d'extraction dans les différentes

formes d'Athérome, l'indépendance vis-à-vis de la cholestérolémie, citée ci-dessus.

Dans leurs études récentes comparant les syndromes biochimiques d'Athéroscléreux à Cholestérolémie haute et basse, ces auteurs ont insisté à nouveau sur la fidélité remarquable de ce test qui leur parait donner les meilleures informations pour dépister l'Athérosclérose (6 - 7).

	Cholestérolémie	Extraction trichloréthylène / 1/2 heure.
Sujets témoins	2,17 g.	2,95 %
Artéritiques	2,50 g.	6 %
Hypercholestérolémies sans manifestations cliniques	3,82 g.	15 %
Coronariens	2,70 g.	15,4 %

III - LA CHROMATOGRAPHIE DES LIPIDES SERIQUES a été proposée en 1959 par MIKOL dans le même but de tester la fragilité des liaisons lipo-protéiniques (31).

Etudiant par chromatographie ascendante la migration de sérums n'ayant subi aucune préparation préalable, cet auteur a opposé le comportement des sérums de sujet normaux et de sujet athéromateux :

- Le chromatogramme des sérums témoins ne montre, après coloration par la réaction de Liebermann aucune tache révélable par ce réactif.
- A l'opposé, le chromatogramme de sérum d'athéroscléreux révèle, outre la tache initiale, la présence de fractions cholestérolées très éloignées, proches du front de migration et correspondant à du cholestérol dont les cénapses protido-cholestérolées sont plus labiles, donc facilement sécables.

Insistant sur l'analogie avec la méthode du papier au trichloréthylène l'auteur conclut ainsi à l'existence de deux catégoriées de sérums, différenciés pour des taux de cholestérolémie semblables :

- sérums athéromateux qui cèderaient facilement leur cholestérol sous l'action du trichloréthylène ou par migration chromatographique.
- autres sérums qui retiendraient leur cholestérol dans les mêmes conditions.

- D -

Les travaux que nous allons évoquer maintenant, de parution récente, visent à distinguer, au sein du Syndrôme Biologique de l'Athérosclérose, différentes catégories liées à des troubles métaboliques différents.

Ces travaux, entrepris par J. LENEGRE et Coll. se sont attachés à l'étude des modifications de la lipidémie et des lipoprotéines

- après injection d'Héparine (11 - 16).
- ou épreuve d'Hypervitaminémie A provoquée (1 - 2 - 3 - 4).

I - ACTION DE L'HEPARINE -

La clarification de la lipidémie plasmatique post-prandiale par injection d'une faible dose d'Héparine est connue depuis 1943. Toutefois, l'utilisation depuis une dizaine d'années de l'Héparinothérapie prolongée ne s'est pas montrée convaincante, tant dans la prévention de l'Athérosclérose expérimentale que dans le traitement de l'Athérosclérose humaine.

En 1959, J-L BEAUMONT a repris l'étude systématique de l'action de l'Héparine sur les lipoprotéines sanguines. Ce travail, portant sur 300 sujets comporte :

- un lipidogramme pratiqué avant et 15 minutes après injection de 15 mg. d'Héparine et les résultats peuvent se ramener schématiquement à 3 cas :

1°) - aucune modification des α et des β lipoprotéines

2°) - augmentation de la mobilité des taches α et β, diminution de la tache β et des taches pré et post - β avec apparition d'une tache pré-albumine.

3°) - augmentation également des taches α et β, apparition d'une pré-albumine et régression des fractions pré et post - β, mais pas de modification de la tache β elle-même.

Ces trois types répondent schématiquement :

- le premier à l'absence quasi complète de Lipoprotéines héparino-sensibles

- le second à une Héparino-sensibilité remarquable de toutes les lipoprotéines situées devant, derrière et au niveau même de la tache β .
- le troisième, à un mélange de β lipoprotéines insensibles et de pré et post - β lipoprotéines sensibles à l'Héparine.

Les modifications que l'on observe sont dues à la mise en jeu de la lipase des lipoprotéines ou estérase des glycérides, dans la constitution de laquelle entrent : l'Héparine elle-même et un co-facteur d'origine tissulaire. L'injection d'Héparine fournit ainsi le moyen simple de distinguer sur le lipidogramme des fractions de composition différente qui sont à première vue confondues au niveau de la tache β.

Les fractions qui sont sensibles sont probablement dérivées des Chylomicrons.

II - L'EPREUVE D'HYPERVITAMINEMIE A PROVOQUEE (2) a été proposée par J. LENEGRE et Coll. en 1958 pour dépister les troubles portant sur les premières étapes du métabolisme des Acides gras. Elle utilise la Vitamine A comme on emploie les corps gras marqués dans l'étude du métabolisme des lipides.

L'absorption per os de 500.000 unités de Vitamine A, avec dosage de la vitaminémie toutes les 3 heures, fournit une courbe moyenne partant d'une valeur de 110 unités pour atteindre, dès la troisième heure 1.221 unités et retomber au chiffre initial au bout de 24 heures. Cet aspect de la courbe a été fourni par l'étude de 19 sujets ne présentant pas de troubles du métabolisme lipidique.

39 sujets atteints d'Athérosclérose ont été étudiés secondairement : L'épreuve s'est montrée normale dans 15 cas, inférieure à la normale 4 fois et supérieure à la normale 20 fois.

- l'épreuve est normale en particulier chez les patients dont l'Hyperlipémie s'inscrit dans le cadre de la Xanthomatose hypercholestérolémique (5 cas) et chez certains dont la lipidémie est normale - (6 cas) ou atypique (3 cas).
- Elle est inférieure à la normale chez les patients dont l'hyperlipémie est d'origine diabètique.
- Elle est supérieure à la normale chez les patients dont l'hyperlipémie

est d'origine myxoedémateuse, ou s'inscrit dans le cadre de l'Hyperlipémie essentielle, ainsi que chez certains sujets à lipémie normale (4 cas) ou atypique (9 cas).

Les auteurs voient dans la divergence de ces réactions à l'Hypervitaminémie A provoquée, une confirmation de la notion de troubles métaboliques à des degrés différents, et en particulier la possibilité de troubles au niveau de l'absorption intestinale des lipides.

III - Enfin, un troisième travail synthétise l'étude conjointe des MODIFICATIONS DES LIPIDES ET DU CHOLESTEROL SANGUINS APRES INJECTION D'HEPARINE et L'EPREUVE D'HYPERVITAMINEMIE A PROVOQUEE (4).

Il faut insister sur le fait que cette étude a été menée dans le seul cadre de l'athérosclérose coronarienne ; comme le soulignent les auteurs, ce cadre est restrictif. Il ne permet pas d'extrapoler sans réserve pour les autres localisations.

L'étude a permis de distinguer chez les coronariens six groupes différents, en ce qui concerne cette étude biologique du métabolisme des lipides :

. Un premier groupe de 34 sujets, soit 20,9 % ayant les caractères d'une Xanthomatose hypercholestérolémie typique (9 fois) ou fruste (25 fois) est caractérisé par :

- une hyperlipidémie variable de 11 à 18 g. p. 1.000, à sérum clair où prédomine le cholestérol (3,5 à 6 g. p. 1.000).
- une augmentation des β lipoprotéines sans action de l'Héparine, avec stabilité remarquable de ces anomalies d'un examen à l'autre.
- une hypervitaminémie A provoquée normale.

. Un deuxième groupe de 36 sujets, soit 23,4 % ayant les caractéres d'une hyperlipidémie essentielle typique (7 fois) ou mineure (31 fois), comportant :

- une hyperlipidémie très variable, parfois absente, parfois supérieure à 30 g. p. 1.000 avec sérum lactescent à jeun (lorsque l'hyperlipémie dépasse 14 ou 15 g. p. 1.000 ou prédomine non par le cholestérol mais par les acides gras des graisses neutres).

- une augmentation des post - β lipoprotéines qui représentent les chylomicrons et parfois aussi présence de pré - β lipoprotéines, ces deux fractions disparaissant complètement après injection d'héparine, avec variabilité très grande de ces données d'un examen à l'autre, particulièrement en fonction du régime alimentaire.
- une hypervitaminémie A provoquée toujours anormalement forte et prolongée, même lorsque la lipémie est normale.

. Un troisième groupe de 10 cas (6,1 %) représenté par les Hyperlipémies d'origine diabètique, qui cèdent à l'insulinothérapie.

. Un quatrième groupe de 3 cas (1,8 %) représenté par les Hyperlipidémies d'origine Myxoedèmateuses, qui cèdent à l'opothérapie thyroïdienne.

. Un cinquième groupe de 57 malades (35,1 %) représentant les Hyperlipémies atypiques.

Il comporte en particulier :

- la présence d'une prélipoprotéine héparino-sensible
- l'hypercholestérolémie est généralement dominante
- l'hypervitaminémie A provoquée est normale, ou plus souvent augmentée.

. Enfin, un sixième et dernier groupe de 20 malades (12,3 %) a une lipidémie à jeun normale et une hypervitaminémie A provoquée normale.

Les auteurs concluent que l'Hypercholestérolémie, fréquente dans l'angine de poitrine, traduit des modifications qualitativement très différentes d'un sujet à un autre des lipoprotéines sanguines ; ces modifications semblent être la conséquence de troubles métaboliques différents. L'un des troubles les plus fréquents porte sur les premières étapes du métabolisme des acides gras, et peut être objectivé par l'épreuve d'hypervitaminémie A provoquée.

Ces faits justifient donc la recherche du trouble métabolique en cause dans chaque cas, afin de mettre en oeuvre un TRAITEMENT SPECIFIQUE.

IV - ETUDE DU POUVOIR CLARIFIANT DU SERUM

On sait que le"facteur d'éclaircissement" est un principe qui apparait dans le sérum après injection intra-veineuse d'Héparine, et rend compte des modifications des lipides sanguins observés après cette injection, modifications non retrouvées in vitro par simple mélange de sérum lipémique et d'héparine.

En 1954, GROSSMAN testait pour la première fois le pouvoir clarifiant du sérum héparine vis-à-vis d'émulsions lipidiques artificielles. 2 ordres de méthodes dérivent de ces travaux :

- la méthode de GROSSMAN, semi qualitative, consiste à suivre au spectrophotomètre la clarification par un plasma héparine d'une émulsion lipidique donnée (Ediol par exemple).
- la méthode de MAY, quantitative, étudie les modifications du spectre d'absorption de l'éosine par les acides gras libérés, en présence d'albumine de boeuf et d'une émulsion de graisse.

Le principe de ces méthodes est une hydrolyse qui libère les acides gras des glycérides en présence de protéines. L'héparine déclencherait donc la fabrication dans le plasma d'un facteur clarifiant ou "lipoprotein-lipase", doué d'un pouvoir lipopytique sur un substrat lipidique en présence de protéines, ces dernières constituent les accepteurs des acides gras libérés.

Les résultats de l'application de ces méthodes chez le sujet normal, recoupent ceux obtenus dès 1955 par KAUFMANN (17). Celui-ci, étudiant la courbe de variation de densité optique d'une solution lipidique en fonction du temps, sous l'action d'un plasma préalablement héparine, avait dénoncé l'existence de 2 catégories de courbes (Les mesures étaient faites de 5 en 5 minutes pendant 40 minutes).

- l'une constituant l'aspect habituel : éclaircissement rapide, maximum au bout de 20 minutes.
- l'autre montrant un éclaircissement plus lent (40 à 50 minutes), mais plus prolongé.

Quant au taux du facteur d'éclaircissement dans le sang, il est pour cet auteur maximum 15 minutes après l'injection d'héparine et demeure stable pendant la première heure. Il disparait du sang au bout de 3 ou 4 heures.

En ce qui concerne les résultats de la clarification chez les athéroscléreux, nous ferons état d'un travail récent effectué par Mademoiselle J. LOEPER dans le service du Professeur A. LEMAIRE à Paris (28). Utilisant la méthode de GROSSMAN modifiée par le Professeur WOLFF de Nancy, ce travail porte sur 104 sujets (soit 24 témoins, 40 coronariens, 20 hypercholestérolémiques et 20 vasculaires) et confronte les clarifications obtenues au bout de 5 à 30 minutes d'action du sérum héparine. Nous en avons résumé les conclusions dans le tableau schématique ci-dessous. Elles objectivent une lenteur de la clarification particulièrement sensible au bout de 5 minutes chez tous les malades. Cette lenteur est, au bout de 30 minutes encore très nette chez les hypercholestérolémiques, moins nette chez les coronariens et les vasculaires.

Clarification au bout de en % de la Densité optique initiale	5 minutes	30 minutes
Témoins	24 % ± 6	89 % ± 6
Coronariens	12 % ± 0,8	68 % ± 8
Hypercholestérolémiques	9 % ± 4	56 % ± 18
Vasculaires	13 % ± 2	75 % ± 10

La recherche d'une corrélation avec les perturbations des différents constituants lipidiques du sérum, n'a apporté de résultats positifs que dans le cas des seuls hypercholestérolémiques. Mais il s'agit là d'une méthode d'investigation qui n'en est qu'à ses débuts, peut-être la fragilité des liaisons lipido protéiniques sera-t-elle susceptible d'expliquer le défaut de clarification dans le cas des autres catégories de malades.

Au terme de ces examens, nous avons rassemblé un certain nombre d'anomalies diversement groupées, réalisant un syndrôme biochimique.

Que peut-on en déduire du point de vue de la pratique médicale courante ?

Nous essaierons successivement de définir :

- lesquels, parmi les multiples tests proposés s'avèrent indispensables
- et dans quelle mesure leur perturbation doit inciter à entreprendre une "thérapeutique préventive".

I - Peut-on proposer un SCHEMA D'INVESTIGATION BIOCHIMIQUE, c'est-à-dire, quelles sont les méthodes d'investigation les plus prometteuses ?

Tous les tests ont le même défaut : Dans une étude globale, leur valeur est indéniable ; mais sur le plan de la pratique médicale courante, on constate une dispersion et un chevauchement entre les groupes des sujets sains et athéromateux.

Il est donc nécessaire :

- d'une part de grouper les tests de façon à pallier à leurs déficiences,
- d'autre part, de définir des limites d'alarme, forcément arbitraires.

1 - <u>Le groupement des tests s'avère nécessaire</u>. En effet, les perturbations peuvent se répartir sur un ou plusieurs tests, alors que d'autres peuvent être parfaitement normaux. Une étude récente de A. MATHIVAT, D. CLEMENT, A. RANGLARET et P. CHABIE s'est attachée à résoudre ce problème. Pour un lot de 92 artéritiques, ces auteurs utilisent sux tests : dosage du cholestérol et des lipides sanguins, tests de Kunkel 6 et 12, test de Burstein, lipidogramme (rapport $\beta + T / \alpha$).

La fréquence des perturbations se répartit comme suit :

- perturbations portant sur l'ensemble des 6 tests (dans 36% des cas)
- perturbation de 4 d'entre eux seulement (dans 42% des cas)
- perturbation de 2 d'entre eux (dans 74% des cas)
- perturbation d'un seul test (dans 80% des cas)

Par ailleurs, lorsque plusieurs tests sont perturbés, il existe une corrélation satisfaisante pour la plupart d'entre eux, et notamment entre taux de lipémie et de cholestérol, test de Burstein et augmentation du rapport $\beta + T / \alpha$ Lipoprotéines.

Par contre, aucune correspondance n'apparaît entre la fréquence et l'importance des anomalies biologiques d'une part, et la sévérité du syndrôme clinique d'autre part.

2 - Parmi ces tests, en est-il qui reflètent mieux que les autres les perturbations cliniques ?

Cherchant à préciser ce point, A. LEMAIRE et Coll. ont confronté successivement les résultats des différents examens proposés chez les Athéroscléreux atteints d'Infarctus ou d'Angor, groupés selon leur taux de cholestérolémie (6 - 7).

Ils concluent :

1/. à la supériorité du dosage des lipides totaux et de l'évaluation de la stabilité des lipoprotéines lorsque la cholestérolémie est basse.

2/. à la valeur de toutes les méthodes lorsque la cholestérolémie est élevée.

A. BOURGUIGNON, dans une étude analogue portant sur des athéromateux atteints d'hémiplégie, insiste sur la valeur de l'évaluation de la stabilité lipoprotéique et du rapport $\beta + T / \alpha$ Lipoprotéines.

Au total, il semble que l'on puisse considérer comme nécessaires, sur le plan de la pratique médicale :

- outre le dosage de la cholestérolémie et des lipides totaux, examens de dépistage primordiaux.
- le test de KUNKEL ou celui de BURSTEIN.
- le schéma électrophorétique.
- le test du papier au trichloréthylène.

L'hypervitaminémie A provoquée peut être utilisée pour individualiser certaines formes d'hyperlipémies. Rappelons enfin l'intérêt de la lactescence du sérum prélevé à jeun.

II - Il nous reste encore à définir les CRITERES QUI NOUS AUTORISENT A INSTITUER UNE THERAPEUTIQUE DITE PREVENTIVE.

- Cholestérol nous invoquerons ici encore les travaux de A. LEMAIRE et Coll. Après avoir étudié les nombreux facteurs influant sur le taux de cholestérol sanguin, ces auteurs ont défini trois zones (9) :

  - cholestérolémie au-dessus de 3 g ... zone dangereuse
  - cholestérolémie située entre 2 et 3 g ...zone d'incertitude
  - cholestérolémie inférieure à 2 g ... zone de sécurité.

En pratique, une cholestérolémie supérieure à 2,25 g. avant 30 ans et supérieure à 2,50 g. après 40 ans, doit retenir l'attention. Encore faut-il avant d'adopter une thérapeutique, faire un bilan des habitudes alimentaires du sujet : excès calorique, excès de matières grasses alimentaires pourront justifier un essai préalable de cure par le seul régime.

- une attitude semblable est à adopter pour :
  - une lipidémie totale supérieure à 8 g. pour mille
  - une réaction de KUNKEL au phénol supérieure à 50 D.V.
  - ou des Lipoprotéines β dosées par la méthode de Burstein supérieures à 5,4 mg. pour mille.
  - des Lipoprotéines β évaluées par électrophorèse supérieures à 30 %.
  - enfin, une élévation au-dessus de 5 % de l'extraction de cholestérol par le test du papier au trichloréthylène.

Ce dernier test, dont nous avons vu la fidélité - notamment dans l'étude de l'athérosclérose ne s'accompagne pas d'élévation de la cholestérolémie - représente, dans une hypotétique hiérarchie, l'examen le plus démonstratif. Avec lui, cholestérolémie et lipidémie sont les plus importants. La perturbation franche d'une seule de ces trois méthodes doit entrainer un traitement. On sera plus exigeant si une seule des autres méthodes est perturbée.

Enfin, la lactescence du sérum prélevé à jeun, à 2 reprises, sans conservation au froid, doit être considérée comme pathologique.

III - Outre son intérêt de dépistage, l'étude biochimique des constituants lipidiques du sérum représente le seul moyen de juger de l'EFFICACITE THERAPEUTIQUE. Cette thérapeutique est en effet très aléatoire et constitue en fait un simple essai de correction des anomalies biologiques rencontrées.

Encore n'est-il pas prouvé que l'effet hypocholestérolémiant d'une drogue soit une garantie contre l'apparition ou l'extension de l'Athérosclérose.

-:-:-:-:-:-

A D D I T I F   T E C H N I Q U E

Nous rapporterons ici en les détaillant diverses méthodes d'investigation analysées ci-dessus. Les techniques citées sont celles pratiquées dans le Laboratoire de Monsieur le Professeur LEMAIRE, au Centre d'Etudes Cliniques et Biologiques de l'Athérosclérose, de l'Hôpital Saint-Antoine à Paris

TEST DE BURSTEIN A L'HEPARINE

PRINCIPE : En présence de Chlorure de Calcium, l'Héparine précipite sélectivement les β Lipoprotéines sériques.

REACTIFS : Chlorure de Calcium : Solution 0,025 M. soit 1,39 g. pour 500 ml. d'eau distillée.

: Héparine : Solution amère : flacon d'Héparine Fournier à 5 % conservée en glacière

Dilution extemporanée au 1/5° avec de l'eau distillée, donnant une solution à 1 %.

PRELEVEMENT : Malade strictement à jeun.

Le prélèvement de sang est fait sans anticoagulant.

Centrifuger.

Si le sérum a un aspect lactescent, vérifier que la malade était bien à jeun.

TECHNIQUE : - Dans 2 tubes à hémolyse, contenant chlorure de Calcium : 2 ml. mesurés à la burette, ajouter,

Sérum : 0,2 ml. merés à la pipette de précision à 2 traits (entre chaque sérum, rincer la pipette avec le nouveau sérum).

- Mélanger par retournement et garder l'un des 2 tubes comme témoin. (S'il s'agit d'une série de dosages, un seul témoin est nécessaire, sauf si l'un des malades a un sérum lactescent. Il est alors indispensable de faire un témoin avec addition de Chlorure de Calcium).

- dans le deuxième tube, ajouter : solution d'Héparine à 1 % ... 0,04 ml. à la pipette de précision.

Mélanger par retournement. Il se produit alors un trouble plus ou moins intense. Au bout de 4 minutes, mélanger par retournement, puis lire le témoin et l'essai au colorimètre tri-cellulaire de Jobin-Yvon, écran rouge N° 70, cuve de 1 cm. Les cuves doivent être parfaitement propres. Ne pas toucher avec les doigts les faces traversées par le rayon lumineux. Essayer les faces soigneusement avec une gaze propre et sèche avant lecture.

Régler le témoin sur la division 100. Lire le malade. La différence entre essai et témoin correspond à l'augmentation de Densité optique, laquelle est proportionnelle à la quantité de β Lipoprotéines (la lire sur le tableau d'après les unités J. Y. retrouvées). Le dosage des lipides par la Méthode de Burstein a montré qu'une unité du photomètre Lagaillarde correspond à 18 cg. de lipides. Or, une unité Lagaillarde correspond à 2 unités J. Y. Donc, une unité de J. Y. correspond à 9 cg. de lipides. Il suffit donc de multiplier le chiffre d'élévation de la Densité optique par 0,09 pour obtenir le taux de lipides en grammes pour 1.000 dans la fraction des β Lipoprotéines.

REMARQUE : Si l'opacité est trop forte, il faut pas diluer le sérum, mais rendre pour résultat : Lipoprotéines supérieures à 9 g. p. 1.000.

Eventuellement, on peut lire au petit spectralcolorimètre Lange (écran rouge), en cuve de 1 cm. Il faut alors multiplier le chiffre obtenu pour Densité Optique par 100 ; puis par le coefficient 1,22.

LES RESULTATS peuvent être considérés comme normaux jusqu'à 3 - 4,50 g. pour 1.000. Ils sont élevés dans l'Athérosclérose.

EXTRACTION AU TRICHLORETHYLENE

PRINCIPE : Déterminer le taux de Cholestérol que peut extraire en une demi-heure le Trichloréthylène, à partir d'un sérum déposé sur du papier.

: Dosage du Cholestérol extrait par la méthode de Lieberman.

MATERIEL : - Papier : Petits carrés de papier Arches 301 (papier des électrophorèses). Dans une bande de papier de 44 cm. de long sur 18 cm. de large, découper 12 petits carrés de papier de 6 cm. sur 4, en laissant de chaque côté une oreille destinée à être tenue entre les doigts. Tracer sur ces papiers des séries de traits parallèles espacés de 1 cm. à l'aide d'un bistouri, délimitant ainsi 24 carrés, plus 2 pour chaque oreille.

- Jaugeurs automatiques de 50 et 5 ml.
- Erlenmeyers de 250 ml. à col large, avec bouchons de liège.
- Capsules en verre de 200 ml.
- Chronomètre.

REACTIFS : - Trichloréthylène Prolabo, filtré sur papier filtre plissé avant utilisation.

- Chloroforme R.P.
- Anhudride acétique R.P.
- Acide Sulfurique R.P.
- Solution étalon de Cholestérol à 20 mg. p. 1.000 dans le Chloroforme.
  - cholestérol 20 mg. (pesés avec grande précision)
  - chloroforme qs. p. 1.000 ml.

Conserver en glacière à l'abri de la lumière dans un flacon dont le bouchon émeri sera enduit de glycérine.

PRELEVEMENT : Le malade étant rigoureusement à jeun,

Le sang est prélevé sans anticoagulant.

Centrifuger. Si le sérum est lactescent, s'assurer que le malade était bien à jeun.

TECHNIQUE :

1 - Extraction : Pour chaque malade, préparer 3 Erlen. contenant :

- trichloréthylène 50 ml. Boucher avec les bouchons de liège.

Sur un papier, déposer :

- Sérum 0,2 ml. avec une pipette à 2 traits (entre chaque sérum, rincer la pipette avec un nouveau sérum).

Prendre soin de bien essuyer au papier filtre la paroi extérieure de la pipette ; bien ajuster.
Répartir très rapidement en 24-26 gouttes (une par carré) Avec un peu d'habitude, cette répartition dure 15 secondes environ.

Introduire aussitôt le papier dans l'Erlen. Lorsque le sérum sèche à l'air, on augmente l'extraction. Appliquer délicatement contre le bord de l'Erlen à l'aide d'un petit agitateur : le papier doit être entièrement recouvert de Trichloréthylène.

- Déclencher le chronomètre. Boucher avec un bouchon de liège.

- Opérer de la même façon sur un Deuxième papier.
Noter le temps après introduction dans le Trichloréthylène.

- Faire de même un troisième essai.

Ne pas agiter les Erlen. Les porter à la glacière à 4°.
Vers la 28 ème minute, les sortir de la glacière.
Après une demi-heure exactement, verser sans agiter dans une même capsule de Trichloréthylène contenu dans chacun des 3 Erlen.
Attendre 15 secondes pour obtenir un écoulement complet.

- On obtient ainsi 150 ml. de solvant que l'on évapore dans l'étuve à solvants (l'évaporation complète demande à peu près 24 heures).

2 - Coloration : Dans un matériel parfaitement sec

Colorer par séries de 6 malades. Chaque série comprend :

- un "blanc" c'est-à-dire 5 ml. de Chloroforme (jaugeur)
- un témoin "réactif" c'est-à-dire 5 ml. de Chloroforme ayant servi à reprendre le résidu de la capsule témoin 150 ml. de Chloroforme.

- un étalon, c'est-à-dire 5 ml. de solution étalon de Cholestérol à 20 mg. pour 1.000, réchauffée à la température du laboratoire avant usage.
- 6 malades. Pour chaque malade, reprendre le résidu de la capsule par 5 ml. de Chloroforme (jaugeur) en grattant bien sur toute la capsule (particulièrement en haut des parcis). Verser dans un tube à essais. Boucher les tubes pendant la préparation du réactif avec des doigtiers en caoutchouc.

Veiller à ne pas avoir d'impuretés dues au crayon rouge.
Le contenu des tubes doit être incolore ou légèrement jaunâtre et non rouge. Le résultat du dosage serait alors faux.

Préparer le réactif de Lieberman :

- Pour 6 malades, il faut : - Anhydride acétique 20 ml.
  - Acide Sulfurique 1 ml.

- Mesurer l'anhydride à l'éprouvette sèche. Verser dans un Erlen sec maintenu dans la glacière ; ajouter l'acide sulfurique. Ce mélange est stable une demi-heure. On pourra donc préparer une quantité plus importante, fonction du nombre de séries de 6 malades. Laisser réchauffer le réactif à la température de laboratoire avant usage.

Ajouter aux tubes à colorer : réactif de Lieberman 2 ml. Ajouter le réactif rapidement, en colorant d'abord le blanc, puis le témoin réactif, l'étalon, puis les 6 malades..

Bien agiter 2 fois par retournement, doigts protégés par des doigtiers de caoutchouc. Boucher avec des doigtiers de caoutchouc.

Laisser la coloration se développer 20 minutes à l'obscurité <u>très exactement</u>, dans un bain d'eau à 20° environ.

Pour plusieurs séries de 6 malades, espacer les colorations de 7 minutes au moins (temps de lecture ultérieure des 8 tubes).

3 - <u>Lecture</u> au petit Spectrocolorimètre Lange, à 660 mmu. (allumer l'appareil 5 à 10 minutes avant l'utilisation). Lire en grande cuve cylindrique de 18 cm. de diamètre. Les cuves doivent être parfaitement propres et sèches. Ne pas toucher avec les doigts les faces traversées par le rayon lumineux. Essuyer ces faces avec une gaze propre et sèche avant lecture.

- Faire le 0 sur le Chloroforme (pendant les 20 minutes où les dosages sont à l'obscurité). Bien prendre soin que la pointe du triangle soit juste au-dessus du point rouge marqué sur le support.

- Lire rapidement (la coloration n'étant pas stable) et dans l'ordre :
  - le blanc
  - le témoin réactif
  - l'étalon
  - les 6 malades.

On peut ainsi utiliser le grand spectral Lange, fente 0,2 à 660 mus.

4 - Calcul : - De la valeur obtenue pour le malade, déduire la valeur du témoin, soit D.

- De la valeur obtenue pour l'étalon, déduire la valeur du blanc, soit D'.

L'étalon correspond à une Concentration de 0,50 g. p. 1.000.
On a : Cholestérol extrait en $\frac{1}{2}$ heure en g. p. 1.000 =

$$\frac{0,50 \times D}{D} : 3$$

Exprimer ce résultat en pourcentage de Cholestérol total.
Pour les Cholestérolémies supérieures à 3,50 g. p. 1.000, on peut faire un seul papier. Il faut alors préparer un témoin réactif de 50 ml.

Le calcul est :

Cholestérol extrait en $\frac{1}{2}$ heure en g. p. 1.000 = $\frac{0,50 \times D}{D'}$

RESULTATS :

Pour un sérum normal, le Trichloréthylène extrait assez peu de Cholestérol : moins de 5 % en une demi-heure.

DOSAGE DES TRIGLYCERIDES

(V. MANDEL et ZILVERSMIT)

-:-:-:-:-:-

Les Triglycérides sont des esters du Glycerol.

CH_2O - Acide Gras saturé
|
CHO - Acide Gras insaturé
|
CH_2O - Acide Gras.

PRINCIPE - Saponification des Triglycérides par la potasse alcoolique, libérant Acides Gras et Glycerol. Oxydation du Glycerol par l'Acide périodique (dosage des polyols).

La fonction alcool primaire donne du formol;

la fonction alcool secondaire permet un dosage colorimétrique après action de l'acide chromotropique qui donne une coloration rouge violacée avec le formol.

MATERIEL - Fioles de 45 ml. bouchées à l'émeri.
- Tubes à essais en pyrex, bouchés à l'émeri.
- Filtres sans cendres ni graisses (Durieux vert N° 111).

REACTIFS :

- Zeolite (Doulcy-Taylor ; Baltimore ; U-S-A.) activée par chauffage pendant au moins 4 heures à 125°.
- Chloroforme Merck.
- Solution stock de potasse alcoolique :
  - Hydroxyde de Potassium R.P. (en pastilles) 2 g.
  - Alcool éthylique à 95° filtré p. s p. 100 ml.
- Solution diluée de Potasse alcoolique à 0,4 % à préparer extemporanément :

- Solution stock de Potasse alcoolique 10 ml. ou 4 ou 2,5
- Alcool éthylique à 95° q. s. p. 50 ml. ou 20 ou 12,5

- Solution d'Acide Sulfurique 0,2 N :
  - Acide Sulfurique concentré 3 ml.
  - Eau distillée q. s. p. 500 ml.

- Solution de Métapériodate de Sodium 0,05 M :
  - Métapériodate de Soude Merck 1,07 g.
  - Eau distillée q. s. p. 100 ml.

La solution doit être incolore. Conserver en glacière, couvert par du papier noir.

- Solution d'Arséniate de Soude à 0,5 p. 1.000
  - Hydroxyde de Na (pastilles R.B.) 2,25 g.
  - Trioxyde d'Arsenic Merck 5;00 g.
  - Eau distillée q. s. p. 10.000 ml.

Dissoudre la Soude dans l'eau, puis ajouter le trioxyde d'Arsenic.

- Solution d'Acide Chromotropique à 0,2 % (Acide Chromotropique = Acide 4-5 dihydroxy 2-7 naphtalène disulfonique).

Dans un ballon de 1 litre - Acide chromotropique Merck ou B.L.B. 1 g.
- Eau distillée 100 ml.

Quand le mélange est refroidi, ajouter la solution d'Acide chromotropique.
A conserver en glacière dans des fioles gainées de papier noir.
Rejeter dès que la solution est marron foncé (2 à 3 heures).

- Solution étalon de triglycérides dans une fiole bouchée à l'émeri :
  - huile de blé commune B.L.B. 0,500 g.
  - Chloroforme Merck q. s. p. 100 ml.

- Solution diluée de Triglycérides à 0,05 mg/ml.
  - Solution stock de Triglycérides 1 ml.
  - Chloroforme Merck q. s. p. 100 ml.

TECHNIQUE :

1 - Extraction : Dans une fiole de 45 ml. bouchée à l'émeri, introduire :

- Zéolite 4 g. (tubes à centrifuger jusqu'au repère)
- Chloroforme Merck 2 ml.

Agiter puis ajouter :

- Sérum ou plasma 1 ml. (0,5 ml. si la lipémie est supérieure à 8 g. p. 1.000).

Tapoter pour rendre le mélange homogène, puis ajouter :

- Chloroforme Merck 18 ml.

Boucher la fiole et agiter de façon intermittente mais vigoureuse pendant 10 minutes. Filtrer sur filtre sans graisse (Durieux vert). Le filtre contient les triglycérides + le Cholestérol total. Suivant la quantité de Triglycérides, pipeter dans 3 tubes à essais pyrex bouchés à l'émeri :

- Filtrat / ..... 2 ml.

Pour une lipémie supérieure à 15 g. p. 1.000, prendre 0,5 ml. de filtrat.

Pour une lipémie supérieure à 30 g. p. 1.000, prendre 0,2 ml. de filtrat.

Pour une lipémie supérieure à 40 g. p. 1.000, prendre 0,1 ml. de filtrat.

Préparer gamme et blancs à ce temps du dosage (cf. plus loin). Faire évaporer le solvant des tubes "malades" et de la gamme dans l'étuve à solvants et traiter ensuite conjointement.

2 - <u>Saponification</u> :

Saponifier 2 tubes sur 3 en ajoutant :

- Potasse alcoolique diluée au cinquième 0,5 ml.

Dans le troisième tube, qui servira de témoin de non saponification, mettre :

- Alcool éthylique 0,5 ml.

Mettre tous les tubes 5 malades, blanc, étalon 15 minutes au bain-marie à 60 - 70°.

Puis ajouter dans tous les tubes ; acide sulfurique 0,2 N 0,5 ml.
Mettre tous les tubes au bain-marie bouillant doucement 15 minutes. La surface du réactif doit être à la surface du bain-marie (pour éliminer l'alcool).
Faire refroidir dans un bain d'eau glacée.

3 - Colorimétrie :

Ajouter : - Périodate de Sodium 0,1 ml. de 30 secondes en 30 secondes, en tapotant sur la paume de la main. Laisser oxyder durant 10 minutes exactement.
Stopper l'oxydation en ajoutant :

- Solution d'Arséniate de Soude 0,1 ml.

Agiter en tapotant les tubes.
Le périodate donne I_2 puis I_1.

Une coloration jaune due à l'Iode apparait, puis disparaît en 1 à 30 minutes.
Noter les colorations au fur et à mesure qu'elles apparaissent. Quand toutes sont apparues, puis disparues, ajouter :

- Solution d'Acide Chromotropique 5 ml.

Boucher les tubes. Mélanger par inversion 2 ou 3 fois.
Chauffer au bain-marie bouillant (constamment à 100°) durant 30 minutes, en tenant l'ensemble à l'abri d'une lumière excessive.

Les tubes doivent rester bouchés (la vapeur d'eau inhibe la coloration).
Faire refroidir dans l'eau froide.
Lire au petit spectral-colorimètre Lange à 570 mmus. en petite cuve, en commençant par les non saponifiés. Faire le 0 contre l'eau distillée.

4 - Calcul :

- Soit D' la Densité optique donnée par l'étalon.
- Soit D la Densité optique donnée par le malade. On a :

$$\frac{\text{D saponifié} - \text{D non saponifié}}{\text{D' saponifié} - \text{D' non saponifié}} \times \frac{0{,}000100 \times 1.000 \times 20}{\text{ml. de sérum} \times \text{ml. de reprise chloroformique}}$$

$$= \frac{\text{D' saponifié} - \text{D' non saponifié}}{(\text{D saponifié} - \text{D non saponifié}) \times \text{ml. de sérum} \times \text{ml. reprise de Triglycérides}}$$

RESULTATS :

Normalement T.G. : 0,80 g. p. 1.000 avec des valeurs extrêmes de 0,37 à 1,37 g. p. 1.000.

Approximativement : Lipides totaux : Cholestérol total + Phospholipides + Triglycérides.

Ces chiffres sont élevés dans :

- L'hyperlipémie essentielle où le sérum est lactescent, avec augmentation importante des Triglycérides, moins importante pour le Cholestérol et les Phospholipides.
- la Xanthomatose familiale hypercholestérolémique où le sérum est clair, le Cholestérol et les Phospholipides augmentés, les Triglycérides augmentés mais dans des proportions moins importantes.

Remarque : Les stéroïdes formaldéhydogènes pouvant être contenus dans l'extrait lipidique du malade donnent un témoin non saponifié coloré. Ils ne seront donc pas dosés.

Les monoglycérides donnent un témoin non saponifié coloré (2 fonctions alcool contiguës). Ils seront dosés par la suite comme des triglycérides mais par la présence d'un témoin coloré, on aura détecté leur présence.

Les β monoglycérides et les diglycérides ne donnent pas de témoin coloré et par suite seront dosés comme des triglycérides.

CLARIFICATION A L'HEPARINE

Archives Internationales de
Pharmacodynamie et Thérapie.
I-VIII-1959, p. 255 vol. CXXXI, Fasc. III-IV.

-:-:-:-:-:-

PRINCIPE :

L'injection d'Héparine à un malade libèrerait le facteur clarifiant (lipoprotéin-lipase) hydrolysant les triglycérides. Le sérum ainsi hépariné acquiert la propriété de clarifier une émulsion d'huile (dissolution des chylomicrons responsables de la turbidité de l'huile).

REACTIFS :

Ediol R.B. ; émulsion d'huile à base de - huile de coco
- monostéarate de glycérol
- polyoxyéthylène sorbitan monostéarate diluée au 1/1.000° dans l'eau distillée (conservation 8 jours en glacière à 4°).

PRELEVEMENT :

Injection préalable de 5 mg. d'Héparine soit 500 unités :

- Héparine Fourbier à 5 % conservée en glacière.
- Aspirer 1 ml., compléter à 10 ml. avec du sérum physiologique à 9 p. 1.000
- Agiter par retournement ; injecter par voie intra-veineuse 1 ml. soit 5 mg d'Héparine.

Prélever après 8 minutes à la seringue 10 ml. de sang au bras opposé à l'injection dans un tube contenant 1 ml. de citrate de sodium (ampoules). Mettre les tubes dans un bain de glace. Effectuer le dosage le plus rapidement possible (au maximum ½ heure après le prélèvement).

TECHNIQUE :

Après centrifugation rapide, pour éviter l'échauffement, mettre le sérum dans la glace. Brancher l'enregistreur électronique sur le petit spectral-colorimètre Lange, fiches noires ensemble, fiches rouges ensemble. Bouton d'enregistrement sur pose marche, ce 5 minutes avant lecture au moins.

L'enregistreur doit être à Origine 0

Sensibilité 5 (1 grande hauteur de courbe

25 petite hauteur de courbe).

La lecture au colorimètre Lange se fera avec le filtre rouge (sonderfilter) dans une cuve de 1 cm. de diamètre. La cuve doit être parfaitement propre et sèche. Ne pas toucher avec le doigt les faces traversées par le rayon lumineux. Essuyer les faces soigneusement avec une gaze propre et sèche avant lecture.

Introduire dans la cuve :

- plasma 2 ml. laisser équilibrer 5 à 8 minutes jusqu'à ce que le sérum soit à la température du laboratoire.
  Faire alors le 0 de l'appareil sur le plasma.

Puis, ajouter :

- dilution d'Ediol 0,2 ml.

Mélanger par retournement

Lire la Densité Optique sur le Colorimètre Lange.

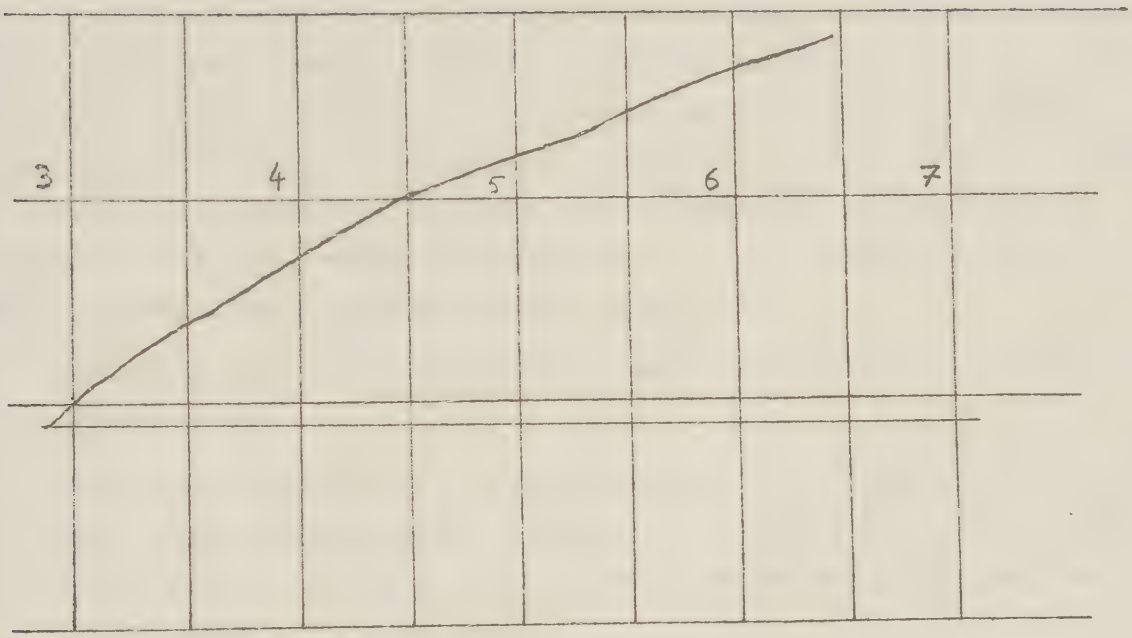
- aussitôt après, puis
- 5, 10, 20 et 30 minutes après.

En présence du facteur clarifiant, on note une diminution progressive de la Densité Optique.

Exprimer les résultats en pourcentages.

RESULTATS :

Normalement, le pouvoir clarifiant apparait dès la 5ème minute. Chez les sujets normaux, après 30 minutes, la Densité Optique tend à s'annuler et la courbe à revenir au point de départ.


3
4
5
6
7

C O N C L U S I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Au terme d'un tel exposé, il importe de rappeler que l'existence d'anomalies biochimiques n'est que l'expression de l'un des aspects de cette maladie protéiforme et encore mystérieuse qu'est l'athérosclérose. Une thérapeutique, qu'elle soit médicamenteuse ou hygiénique ne saurait s'adresser à ce seul aspect. Les facteurs étiologiques de l'athérome sont multiples et, sans insister sur l'importance de l'âge, du sexe, du morphotype, de l'état endocrinien ou des facteurs d'environnement, il importe de tenir compte : (25).

- des troubles de la coagulation dont nous avons cité la relation avec la lipidémie (35).

- d'anomalies protidiques : on connait depuis 1952 l'existence dans l'athérome d'une augmentation des globulines et la baisse de l'albumine. L'électrophorèse sur papier a prouvé que l'augmentation portait sur les β globulines.

  Ces altérations protidiques seraient, pour certains auteurs, le primum movens de l'athérosclérose.

- des troubles de la fibrinolyse, lésant le renouvellement du film protidique qui, à l'état normal, recouvre l'intima.

- enfin, de l'altération primitive de la paroi artérielle (congrès de Prague Sept. 1960) facteur favorisant pour le moins de la formation des plaques d'athérome.

  J. LOEPER, L. ORCEL et Melle J. LOEPER ont insisté récemment sur le fait que la surcharge lipidique, ne se produit qu'exceptionnellement sur une artère saine. L'artère athéromateuse est le siège d'altérations histologiques qui précèdent ou accompagnent l'infiltration lipidique. Elle est

en outre le siège de perturbations métaboliques dont témoigne la chute précoce de Silicium artériel, entrainant une augmentation de la perméabilité artérielle.

Tous ces facteurs s'intriquent dans les différentes hypothèses pathogéniques émises sur la génèse de l'athérome et méritent d'être approfondis dans le cadre d'une étude systématique.

Il n'en demeure pas moins que, dans l'état actuel de nos connaissances, l'étude telle que nous l'avons envisagée des différents éléments du syndrôme biochimique comportant dosages du cholestérol et des lipides totaux - tests de KUNKEL et BURSTEIN, évaluation de la fragilité des lipoprotéines et lipidogramme (et dont l'annèse ci-dessous détaille certaines techniques) demeure le seul moyen de dépister l'athérosclérose avant la phase des accidents cliniques, et de suivre son évolution sous traitement.

Moyen imparfait, donc, mais en continuelle voie de perfection ; moyen unique, en fait, et à la source de toutes les tentatives thérapeutiques.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Vu, le Président de Thèse

Professeur LEMAIRE A.

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur CORDIER G.

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

1 - BEAUMONT J.L. - BEAUMONT V. - ARDAILLOU R. et LENEGRE J. -
Recherches sur le métabolisme des lipides dans l'athérosclérose humaine. - II. Les multiples aspects de la lipémie dans l'angine de poitrine.
Rev. Franç. d'Etudes Clin. et Biol. 1958 - 3 - 852.

2 - BEAUMONT J.L. - ARDAILLOU R. et LENEGRE J. -
Recherches sur le métabolisme des lipides dans l'athérosclérose humaine. - III. L'épreuve d'hypervitaminémie A.
Rev. Franç. d'Etudes Clin. et Biol. 1958 - 3 - 1.045.

3 - BEAUMONT J.L. - et LENEGRE J. -
Les troubles du métabolisme des lipides dans l'angine de poitrine.
Rev. de l'Athérosclérose, in Arch. Méd. du Coeur 1959 - 1 - 25.

4 - BEAUMONT J.L. - ARDAILLOU R. et LENEGRE J. -
Epreuve d'hypervitaminémie A provoquée et troubles du métabolisme des lipides dans l'Angine de poitrine.
Bull. et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris 1959, 3 et 4 - 102-109.

5 - BURSTEIN M. et SAMAILLE J. -
Dosage des β Lipoprotéines après précipitation sélective par l'héparine.
Presse Médicale 66 - 1958 - 974-75.

6 - CLOAREC M. - COTTET J. et LEMAIRE A. -
Etude comparative des athéroscléreux à cholestérolémie basse et à cholestérolémie élevée (infarctus du myocarde).
Rev. de l'Athérosclérose, in Arch. Méd. du Coeur 1960 - 2 - 44.

7 - COTTET J. - CLOAREC M. et LEMAIRE A. -
Etude comparative des athéroscléreux à cholestérolémie basse et à cholestérolémie élevée (angine de poitrine).
Rev. de l'Athérosclérose, in Arch. Méd. du Coeur, 1960 - 3 - 205.

8 - COTTET J. - CLOAREC M. - LEMAIRE A. et BOURGUIGNON A. -
Cholestérolémie normale.
Rev. de l'Athérosclérose, in Arch. Méd. du Coeur, 1961 - 1 - 19.

9 - COTTET J. et LEMAIRE A.
Thérapeutique médicamenteuse préventive de l'Athérosclérose.
Extrait des Archives de Médecine Générale et tropicale, 1959 - 5.

10 - FORBES - TUCKET et CAMP -
Etudes du cholestérol chez les malades ayant un infarctus du Myocarde.
South. Soc. Clin. Res. 1957 - 26 - 1 - Am. Journ. of Med. 1957 22, 6, 975.

11 - DE GENNES J. L. -
Intérêt des agents modificateurs des lipides sériques, action de l'Héparine.
Presse Médicale 1957 - 65 - 153.

12 - GOFMAN J.W. - LINDGREN F. - ELLIOT H. - MANTZ W. - HEWITT J. - STRISOWER B. - HERRING V. et LYON T.P. -
The role lipids and lipoproteins in atherosclerosis.
Science 1950 - 111 - 166.

13 - GOFMAN J.W. - HANIG H. - JONES H.B. - LAUFFER M. - LOXRY E. - LEWIS L. - MANN G. - MOORE F. - OLMSTEAD F. et YAEGER F. -
Evaluation of serum lipoprotein and Cholesterol measurements as prediction of clinical complications of atherosclerosis. Report of Cooperative study of lipoproteins and atherosclerosis.
Circulation 1956 - 14 - 691.

14 - GOFMAN J.W. -
Diet in the prevention and treatments of myocardial infarctions.
Am. Journal Cardiology 1958 - 1 - 271.

15 - HOUSSET E. et MIKOL C. -
Premiers essais de dosage du cholestérol total par un détergent anionique.
Ann. Biol. Clin. Juin 1957 - 5-6.

16 - KAUFMANN H. -
Recherches concernant l'action de l'Héparine sur les lipides.
Thromboses et Embolies. p. 1.062, Benno Schwabe et Co, Bâle 1955.

17 - KAUFMANN H. -
Etude clinique du facteur d'éclaircissement.
Presse Médicale 63, 1955 - N° 50 pp. 1.045 - 1.046.

18 - KUNKEL H. - AHRENS E. et EISENMENGER W. -
Application of turbidimetrie methods for estimation of gamma-globulin and total lipids to the study of patients with liver diseases.
Gastro-Enterology 1948, 11 - 499.

19 - LEMAIRE A. - COTTET J. et JOYEUSE R. -
Valeur biologique et clinique de la réaction phénolique de Kunkel.
Presse Médicale 62 - 1954 - N° 82 - 1.699 - 1.700.

20 - LEMAIRE A. - COTTET J. et SULLY-LEDERMANN -
Le syndrome bicchimique de l'athérosclérose humaine.
Presse Médicale 1956 - 64 - N° 49 - 1.129 - 1.132.

21 - LEMAIRE A. - COTTET J. - ENSELME J. - CASASSUS P. et TIGAUD -
Les lipoprotéines du sérum ; leur étude par électrophorèse de zone sur papier.
Annales de Médecine Tome 57 - N° 1 et 2 - 1956.

22 - LEMAIRE A. - ENSELME J. - COTTET J. et TIGAUD -
Etude statistique de la valeur comparée des différents examens chimiques pour le diagnostic de l'athérosclérose.
J. de Méd. de Lyon, Avril 1958. 333 - 363.

23 - LEMAIRE A. - COTTET J. - LOEPER J. et SULLY-LEDERMANN -
Stabilité du cholestérol sérique et athérosclérose.
Presse Médicale 1958 - N° 34 - 1.431.

24 - LEMAIRE A. - COTTET J. - CLOAREC M. et ENSELME J. -
Le syndrôme biochimique de l'athérosclérose. Etude de la fragilité lipoprotéinique (test du papier au trichloréthylène).
Rev. de l'Athérosclérose, in Arch. Méd. du Coeur, 1959. 1 - 13.

25 - LEMAIRE A. - et LOEPER J. -
Prévention de l'Athérosclérose.
I. Hygiène préventive - XXXIX° Congrès d'Hygiène 26-28 Oct. 1959.
in revue d'Hygiène et de Médecine sociale, Année 1960. T. 8 - N° 4
pp. 355 à 372.

26 - LEMAIRE A. - LOEPER J. et Melle LOEPER J. -
La précipitation et la dissolution du cholestérol à l'état pathologique.
Congrès de Vittel, Journées du Cholestérol et de la nutrition 5, 6 et 7 sept. 1952.

27 - LEMAIRE A. et CLOAREC M. -
Les Athéroscléroses sans hypercholestérolémies.
A paraitre dans Pathologie et Biologie.

28 - LOEPER Jacqueline et LEMAIRE A. -
Etude de la clarification.
A paraitre dans Pathologie et Biologie.

29 - MACHEBOEUF M.A. -
Recherches sur les phospho-amino-lipides et les stérides du sérum et du plasma sanguins.
I. Entrainement des phospho-lipides des stérols et des stérides par les diverses fractions au cours du fractionnement des protéides du sérum.
Bull. Soc. Chim. Biol. 1929 - 11 - 268.

30 - MAGGIS C. -
Action de l'Héparine et de certains sulfates organiques sur l'extraction des lipides du sérum.
Bull. Soc. Clin. et Biol. 1957 - 39 - 953.

31 - MIKOL C. -

Chromatographie du Cholestérol sur papier paraffiné.
Path. et Biol. 1959 - Vol. 7 - N° 19 - 20. 2.91 - 2.94.

32 - OLIVER M.F. et BYOD G.S. -

The plasma lipids in coronary artery diseases.
Brit. Heart J. 1953 - 15 - 387.

33 - RAYNAUD R. - d'ESHOUGES R.J. - PASQUET P. et DI GIOVANNI S. -

Etude des lipoprotéines par électrophorèse sur papier dans l'athérosclérose.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris. 1953. 69 - 394.

34 - RAYNAUD R. et PASQUET P. -

Les lipoprotéines vues sous l'angle de l'électrophorèse sur papier.
III° Congrès de Cardiologie Bruxelles 1958 - Résumés des Symposia - p. 389.

35 - RAYNAUD R. - d'ESHOUGUES R.J. - PASQUET P. et DI GIOVANNI S. -

Algérie Médicale 1953 - 57 - p. 685.

36 - WOLFF et BRIGNON -

Recherches sur le dosage de l'activité clarifiante produite par l'injection de substances de type héparinoïde.
Compte - rendu de la Société de Biologie, Tome CLIII - 1959 - N°1 - p. 150.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

31 - MIKOL C. -

Chromatographie du cholestérol sur papier perméable.

Bull. et Mém. 1959 - Vol. 7 - N° 19 - 20. 2.91 - 2.94.

32 - OLIVES M.M. et ROUX O.M. -

The plasma lipids in coronary artery disease.

Rev. Hosp. 1955 - 15 - 387.

33 - RAYNAUD R. - d'ESCHOTTES R.L. - PASQUET P. et DE GIOVANNI S. -

Etude des lipoprotéines par électrophorèse sur papier dans l'athérosclérose.

Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris. 1955. 69 - 394.

34 - RAYNAUD R. et PASQUET P. -

Les lipoprotéines vues sous l'angle de l'électrophorèse sur papier.

III° Congrès de Gérontologie Marseille 1958 - Résumés des Symposia - p. 389.

35 - RAYNAUD R. - d'ESCHOTTES R.L. - PASQUET P. et DE GIOVANNI S. -

Algérie Médicale 1959 - 57 - p. 885.

36 - WOLFF et REISSER -

Recherches sur le dosage de l'acétylé cérulénate produite par l'injection de substances de type mucoïdique.

Compte - rendu de la Société de Biologie, Tome CLIII - 1959 - N°1 - p. 152.

-:-:-:

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V•
Téléphone : ODÉon 58-9℞